

## LES INTOXICATIONS PAR LES CORTINAIRES

par Didier MICHELOT \* et Ian R. TEBBETT \*\*

**RÉSUMÉ** - Les Cortinaires provoquent chaque année, tant en France qu'à l'étranger, des intoxications graves conduisant les personnes atteintes à une insuffisance rénale aiguë. Les espèces mycologiques principalement mises en cause sont *Cortinarius orellanus*, *C. speciosissimus* et *C. splendens*, mais il n'est pas exclu que d'autres espèces du genre soient toxiques.

Les toxines présumées responsables sont l'orellanine et les cortinarines. Si leurs modes d'action respectifs sont encore inconnus, ils ont fait l'objet de plusieurs hypothèses justifiées par des analogies de structures et d'actions avec des produits chimiques ou pharmaceutiques. Nous faisons ici le point sur les connaissances acquises concernant les intoxications, les substances responsables et leurs mécanismes d'action.

**ABSTRACT** - Every year, *Cortinarius* mushrooms are responsible for severe poisonings in France and abroad leading intoxicated people to acute renal failures. The species of concern are mainly *Cortinarius orellanus*, *C. speciosissimus* and *C. splendens* but it should not be excluded that other species within the genus may prove toxic as well.

The toxins in question are presumably orellanine and cortinarins; although their respective modes of action are still unknown, several assumptions have been made, justified by structural and biological similarities to chemical or pharmaceutical substances. Our current knowledge of the poisonings, the chemical material incriminated and their mechanisms is being reviewed.

**MOTS CLÉS** : Cortinaires, *Cortinarius orellanus*, *Cortinarius speciosissimus*, *Cortinarius splendens*, néphrotoxines, orellanine, cortinarines, intoxications.

### INTRODUCTION

Au regard de la systématique, les Cortinaires représentent un ensemble complexe dont certaines espèces, peu répandues en général mais souvent localement abondantes, sont régulièrement la cause d'empoisonnements très graves (MOSEK, 1983). Des intoxications rapportées à l'ingestion de *Cortinarius orellanus* (Fries) Fries, *Cortinarius speciosissimus* (Kühner et Romagnesi) et *Cortinarius splendens* Henry ont été signalées à plusieurs reprises et convenablement décrites; de surcroît, les connaissances actuelles issues des recherches

\* UA 401 CNRS, Laboratoire de Chimie, Muséum National d'Histoire Naturelle, 63 rue Buffon, 75005 Paris Cedex, France.

\*\* Forensic Science Unit University of Strathclyde, 204 George Street, Glasgow G1 1XW, Grande-Bretagne.

dans des domaines divers, laissent présager que nombre d'espèces au sein du grand genre *Cortinarius* sont potentiellement très toxiques. La consommation de ces champignons entraîne une insuffisance rénale aiguë retardée. La nature des substances chimiques incriminées a été partiellement élucidée : ce sont l'orellanine, à structure bipyridinique, mais aussi les cortinarines à structure cyclopeptidique; elles ont été décelées également dans des spécimens appartenant à d'autres espèces du genre. Le mécanisme d'action de ces toxines reste hypothétique; toutefois, au vu de certaines analogies de structure chimique, il a été rapproché de celui de composés dont l'action pharmacologique est mieux connue.

Devant les dangers auxquels s'exposent les mycophages et pour répondre aux demandes d'information émanant des services de toxicologie, nous tentons de faire ici le point des connaissances acquises concernant, outre les intoxications, les substances responsables et leurs mécanismes d'action.

### HISTORIQUE DES INTOXICATIONS PAR LES CORTINAIRES

Le premier dénombrement systématique des cas d'intoxications occasionnées par ces champignons a été fait en Pologne par GRZYMALA de 1953 à 1962 (GRZYMALA, 1964a, 1965). Il a recensé 135 intoxications attribuées à *C. orellanus*, à la suite desquelles 95,8% des personnes ayant consommé ce champignon furent gravement atteintes. Parmi elles, 19 décédèrent; le taux de mortalité relève donc à 14%. Par sa toxicité, cette espèce prend la deuxième place derrière l'*Amanita phalloides* (Vaillant ex Fries) Secrétan. Par la suite, d'autres accidents dus à *C. orellanus* ont alors été signalés en Europe : en 1976, 3 intoxications en Suisse (FAYRE & al., 1976), en 1977, 5 en Allemagne (FÄRBER & WILDMEIËR, 1977) et plusieurs en France, dont 2 cas dans l'Est (MARICHAL & al., 1977), et une intoxication collective en Bretagne (BROUSSE & al., 1981). Très récemment, une intoxication a été rapportée à Perpignan en novembre 1987 (DELPECII, 1987); 3 mois auparavant, en septembre 1987, 26 militaires participant à un raid de survie dans le Morbihan ont été victimes d'une intoxication collective; le complexe *orellanus* semble être à l'origine de ces derniers accidents (THOMAS, 1987).

Une espèce voisine, *C. speciosissimus* est, elle aussi, toxique (AZEMA, 1981). En effet, 4 cas ont été mentionnés en Finlande en 1972 (HUIMI & al., 1974), d'autres en 1979 en Suède (HOJMDAHL & al., 1980, 1984), en Ecosse (SHORT & al., 1980; WATLING, 1982) et en Allemagne (NOLTE & al., 1987).

Une troisième espèce, *C. splendens*, sans rapport systématique étroit avec les deux précédentes, ■ provoqué à son tour un empoisonnement en Suisse (SCHLIESSBACH & al., 1983) et une intoxication collective en Haute-Savoie en 1979 (FINAZ DE VILLAINÉ, 1981; GERAULT, 1981; COLON & al., 1981). Les manifestations cliniques sont analogues à celles des deux Cortinaires précédents mais les empoisonnements moins sévères.

La toxicité de ces trois espèces est donc indiscutable.

Bien que des cas d'intoxications par d'autres espèces du genre n'aient pas été aussi catégoriquement signalés, cette liste n'est certainement pas exhaustive. D'une part, les premiers symptômes apparaissent tardivement et donc l'identification des espèces responsables repose sur une détermination *a posteriori* qui est difficile et délicate de par la complexité systématique du genre. D'autre part les éléments fournis par des expérimentations récentes sur l'animal et par des analy-

ses chimiques laissent présager que d'autres espèces de ce genre puissent être tout aussi toxiques. Les connaissances acquises sur l'image clinique des intoxications par *C. orellanus*, *C. speciosissimus* et *C. splendens* suggèrent que ces champignons et d'autres du genre, compte tenu de la longue période de latence, ont été responsables de quelques cas d'insuffisance rénale de causes alors inconnues.

### SYMPTOMATOLOGIE ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DE L'INTOXICATION PAR LES CORTINAIRES

Au travers de l'analyse des observations cliniques concernant les intoxications aiguës causées par *C. orellanus*, *C. speciosissimus* et *C. splendens*, il est possible de dégager la trame d'un tableau symptomatologique commun et spécifique du syndrome "cortinarien".

L'intoxication est caractérisée par un temps de latence exceptionnellement long, cette période d'incubation supérieure à 48 heures dépasse très largement celles communément observées lors d'intoxications graves par d'autres champignons, comme *Amanita phalloides*, par exemple. Il faut noter que cette particularité rend possible des consommations répétées de champignons toxiques avant l'apparition des premiers symptômes et peut aussi, vraisemblablement, entraîner des erreurs de diagnostic par oubli du rapprochement avec la consommation de champignons sauvages. Les symptômes apparaissent 2 à 20 jours après l'ingestion et plus la période d'incubation est courte, plus l'intoxication se révèle être sévère. Des nausées, vomissements et diarrhées accompagnés de douleurs gastriques, abdominales et lombaires surviennent brusquement, puis ces troubles digestifs disparaissent spontanément. Après un bref délai, une soif intense avec sécheresse de la bouche, une sensation de froid, des frissons sans température apparaissent, suivis d'anorexie, de fatigue musculaire et de céphalées. Une insuffisance rénale aiguë s'installe progressivement avec oligurie ou anurie. L'examen biologique des urines met en évidence une albuminurie, leucocyturie et hématurie. Le bilan sanguin montre bien entendu une élévation du taux d'urée et de créatinine, ainsi qu'une hyperleucocytose. A l'examen histopathologique du tissu rénal, on observe dans la plupart des cas une néphrite tubulo-interstitielle aiguë avec atteintes tubulaires pouvant aller jusqu'à la nécrose et une infiltration cellulaire avec œdème et fibrose interstitielle. Si ces lésions sont importantes, l'insuffisance rénale peut devenir chronique et définitive; elle peut alors nécessiter des dialyses répétées et une transplantation devenue indispensable pour restaurer la fonction rénale.

A ces manifestations rénales peuvent s'ajouter des troubles neurologiques : somnolence, perte de conscience, convulsions, tremblements des muscles du visage, ainsi que des signes cutanés. L'atteinte hépatique éventuelle se réduit à une faible cytolyse.

Le schéma 1 résume la chronologie et l'évolution des intoxications par ces trois champignons.

Le traitement, effectué en milieu hospitalier, devrait être prioritairement orienté vers l'élimination du composé toxique de la circulation sanguine, comme l'ont suggéré HOLMDAHL & al. (1984), peut-être par hémoperfusion et hémodialyse, et ce, même si l'ingestion du champignon remonte à plusieurs jours. Lors d'intoxications graves ou traitées tardivement, le traitement approprié se réduit au traitement symptomatique de l'insuffisance rénale aiguë (LARCAN & al., 1979; GARNIER, 1983).

Une particularité de l'intoxication par les Cortinaires est le caractère secondaire de l'atteinte hépatique; cet élément permet la distinction et l'élimination de l'éventualité d'une intoxication par d'autres champignons vénéneux tels que l'*Amanita phalloïdes* (WIELAND, 1986; MICHELOT & al., 1985) ou la *Gyromitra esculenta* (MICHELOT & al., 1989).

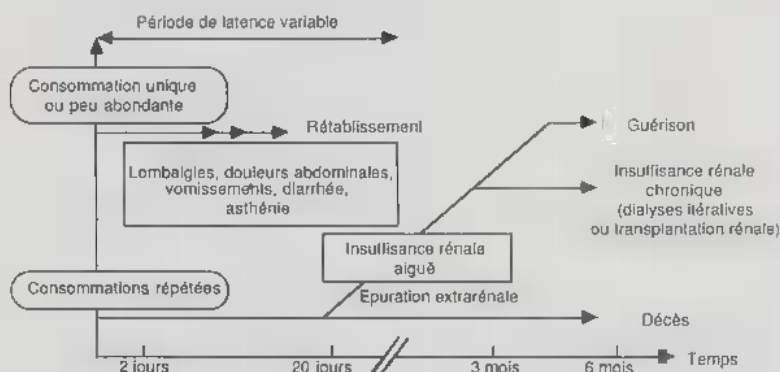


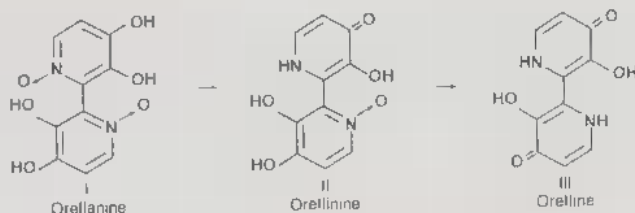
Schéma 1 - Chronologie et évolution des intoxications par les Cortinaires.

Scheme 1 - Chronology and development of the poisonings by *Cortinarius* mushrooms.

## LES PRINCIPES TOXIQUES

En 1962, GRZYMALA a isolé de *C. orellanus* une substance qu'il désigna sous le nom d'orellanine; celle-ci, expérimentée sur l'animal, produisait les mêmes effets toxiques que le champignon lui-même. TESTA, en 1970, suggéra que cette substance était un mélange dont il nomma les quatre principaux composés grzymaline, benzoïne a et b et cortinarine.

Les premiers pas vers une analyse chimique réelle ont été accomplis en 1975 par ANTKOWIAK & GESSNER qui ont isolé un produit pur et, en 1979, la structure de l'orellanine (I) a été déterminée comme étant le *N,N'*-dioxyde de la tétrahydroxy-3,3',4,4' bipyridine-2:2' (ANTKOWIAK & GESSNER, 1979). Après certaines incertitudes, ils ont confirmé la structure de cette molécule par la synthèse chimique totale (1984). Par la suite cette méthode a été améliorée et étendue à la synthèse d'autres produits de la même série (DEHMLOW & SCHULZ, 1985, 1987; TIECCO, 1986; TIECCO & al., 1984, 1986, 1987). L'orellanine a aussi été isolée de *C. speciosissimus*, la réduction de ce composé par voie chimique, ou sa décomposition par la chaleur et par la lumière, conduisent à l'orellanine (II), puis à l'orelline (III) non toxique (ANTKOWIAK & GESSNER, 1985).

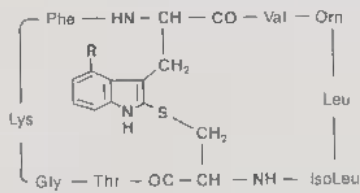


KÜRNSTEINER & MOSER (1981) ont purifié à leur tour, à partir de *C. orellanus*, une toxine létale, sensible à la lumière, et remarquable car possédant la propriété d'agir après un temps de latence très long. Cette toxine présentait de fortes similitudes en spectroscopie d'absorption (infra-rouge et ultra-violette) avec l'orellanine d'ANTKOWIAK & GESSNER; elle formait aussi un dérivé jaune non toxique, cependant des propriétés telles que stabilité thermique et solubilité semblaient les différencier.

HOLMDAHL & al. (1987) ont récemment isolé l'orellanine à partir de *C. speciosissimus* et confirmé sa structure et sa néphrotoxicité par une étude sur le rat. KELLER-DILITZ & al. (1985) ont également détecté par chromatographie sur couche mince la présence d'orellanine et d'autres composés fluorescents chez *C. speciosissimus*, *C. orellanoides* Henry et *C. rainierensis* Smith et Stuntz. ANDARY & al. (1986) n'ont de plus détecté l'orellanine que dans les espèces suivantes appartenant à la section *Orellani* : *C. orellanus* et *C. speciosissimus* (sous-genre : *Leprocybe*); elle n'a pas été détectée chez *C. bolaris* (Persoon ex Fries) Fries. La teneur est de l'ordre de 2g/100g de champignon sec.

L'orellanine semble donc être un des produits directement impliqués dans la toxicité de ces champignons, quoique possédant une formule chimique structurale et fonctionnelle peu stable et originale pour cette classe d'organismes végétaux.

Des composés fluorescents distincts des précédents ont été extraits de *C. speciosissimus* ils sont retrouvés dans la plupart des espèces de Cortinaires. L'analyse structurale des composés purifiés a indiqué une structure cyclopeptidique (CADDY & al., 1982). Par la suite, à partir de *C. speciosissimus*, trois principaux composés de structure analogue ont été isolés et identifiés : ce sont les cortinarines A (IV), B (V) et C (VI), dont les deux premières sont néphrotoxiques chez la souris (TEBBETT & al., 1983; TEBBETT & CADDY, 1983, 1984a; TEBBETT, 1984); la cortinarine C diffère principalement des deux précédentes par l'absence du pont thioéther joignant deux acides aminés du cycle; cette différence structurale peut rendre compte d'une absence de toxicité (*vide infra*). Les extraits obtenus à partir de 61 espèces différentes appartenant au genre *Cortinarius* ont été examinés en Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) pour détecter la présence et la quantité des diverses cortinarines. La cortinarine A a été détectée parmi toutes, mais avec des concentrations diverses entre les différentes espèces. Seule *C. violaceus*, qui est une

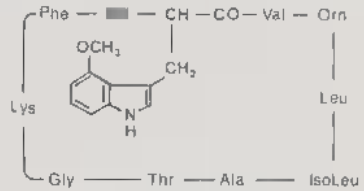


IV Cortinarine A,  
toxique

R = OCH<sub>3</sub>

V Cortinarine B,  
toxique

R = OH



VI Cortinarine C,  
non toxique

espèce de Cortinaires couramment considérée comme sans danger en est exempte. Les concentrations maximales sont de 0,47%, 0,43%, 0,45% respectivement pour *C. speciosissimus*, *C. orellanus* et *C. orellanoides*, espèces considérées comme les plus toxiques du genre. Cette toxine est aussi présente en quantités notables dans certaines espèces non encore recensées comme toxiques; ce sont *C. turmalis* Fries : 0,33% et *C. betulorum* (Moser) Moser : 0,28%; le seuil minimal de détection est 0,004% (*C. croceifolius* (Peck) Moser). La cortinarine B n'a été trouvée que chez trois espèces : *C. speciosissimus* (0,60%), *C. orellanus* (0,52%) et *C. orellanoides* (0,47%). L'ensemble de ces données suggèrent que la toxicité des espèces de Cortinaires est une fonction croissante de la somme des concentrations relatives en cortinarines A et B (TEBBETT & CADDY, 1984b). La cortinarine C, non toxique, est présente également dans les 61 extraits étudiés.

A la lumière des connaissances actuelles, il semble donc que la toxicité des Cortinaires ne puisse pas être attribuée spécifiquement et exclusivement à une espèce moléculaire, orellanine ou cortinarines, mais plutôt à une combinaison de ces substances en s'étendant éventuellement à d'autres encore inconnues.

### ÉTUDE *IN VIVO* ET *IN VITRO* DE LA TOXICITÉ DES CORTINAIRES

La toxicité des Cortinaires sur les organismes vivants a fait l'objet de nombreuses études expérimentales.

GRZYMALA a été l'un des premiers à vérifier expérimentalement la toxicité de *C. orellanus* sur des animaux de laboratoire (GRZYMALA, 1964b). Chez le chat, le cobaye ou la souris, il a observé une toxicité aiguë quel que soit le mode d'administration (voie buccale, injections sous-cutanées ou péritonéales), et des modifications histopathologiques analogues à celles observées chez l'homme lors d'intoxications graves.



Le rein est toujours la cible élective; les lésions quasi-irréversibles atteignant cet organe sont tenues dans la majorité des cas pour responsables de la mortalité observée. Elles se manifestent au niveau de l'épithélium tubulaire par une nécrose aiguë conduisant à une insuffisance rénale et leur gravité est fonction de la dose. GRZYMALA a remarqué que la toxicité est indépendante du lieu et de la date de la récolte et qu'elle reste qualitativement la même, que le champignon soit absorbé frais, sec ou cuit (GRZYMALA, 1964b, 1965). La dose létale de principe toxique sur l'animal, quoique approximative compte tenu de la purification très sommaire et d'accumulations éventuelles du toxique, est de l'ordre de 5 mg par kilogramme. Cette valeur a été confirmée par VIALLIER & al. (1967); ils ont de plus montré que, chez le rat et le cobaye, *C. speciosissimus* et *C. orellanoides* produisent les mêmes effets toxiques que *C. orellanus*. D'autres espèces de Cortinaires : *C. cinnamomeus* Linné ex Fries, *C. phoeniceus* (Bulliard ex Maire) Moser et *C. sanguineus* Wulf ex Fries provoquent également, mais après une période de latence plus longue, la mort de l'animal. RICHARD & al. (1985) ont donné une valeur de la dose létale moyenne ( $DL_{50}$ ) de l'orellanine administrée par voie péritonéale : elle est de l'ordre de 12,5 mg/kg; cette dose est sans commune mesure avec celle de 5g/kg calculée par modélisation Q.S.A.R. (Quantitative Structure Activity Relationship) en comparaison avec des systèmes moléculaires analogues; au vu de cette différence, les auteurs remettent en question la structure exacte de l'espèce chimique toxique effectrice.

La sensibilité individuelle des animaux testés est très variable. En effet, une même dose de champignon induit des lésions rénales très importantes chez certains sujets tandis que, chez d'autres appartenant au même groupe testé, l'état reste normal (MOTTONEN & al., 1975). En suivant l'évolution de l'intoxication chez le rat, ces auteurs ont aussi remarqué que les premiers signes se manifestent sous la forme d'infiltrats au niveau interstitiel deux jours après l'ingestion du champignon et l'inflammation quatre jours après; enfin apparaissent les nécroses dans les tubules de la zone corticale (NIEMINEN & al., 1975). Au cours de la même étude, NIEMINEN & PYY (1976a) ont observé des différences de sensibilité individuelle qu'ils expliquent par une variabilité génétique; 20 à 30% des animaux apparaissent résistants à la toxine tandis que, pour les sujets sensibles, la gravité des lésions est fonction de la dose. Ils ont observé aussi que, selon le sexe, des différences apparaissent au niveau des lésions rénales induites par *C. speciosissimus* les femelles y seraient moins sensibles (NIEMINEN & PYY, 1976b). Cette observation a été confirmée par FINAZ DE VILLAINÉ (1981). Pour essayer de comprendre le mécanisme de cette toxicité et éventuellement de proposer un traitement, NIEMINEN (1976) en a étudié les modifications sous l'influence de certains médicaments. Il a observé les effets de synergie avec du furosémide, du phénobarbital, de la phénylbutazone et du cyclophosphamide. Ainsi, chez le rat, l'administration du furosémide, diurétique, avant l'ingestion du champignon, potentialise les nécroses rénales mais n'a pas d'incidence sur l'inflammation (NIEMINEN & al., 1976a). Il en conclut que la toxine doit atteindre le rein à forte concentration quelques heures après l'absorption et que l'apparition de nécroses décelables en histologie requiert un délai minimum de deux jours. Le prétraitement par du phénobarbital, qui augmente le métabolisme hépatique, intensifie aussi les lésions rénales dans la zone corticale mais n'agit pas sur l'inflammation; il paraît donc fortement probable que la toxine "efficace" est un produit de métabolisme hépatique, et non la protoxine elle-même. NIEMINEN suggère ainsi l'existence de deux toxines structurellement différentes et à propriétés biologiques distinctes, l'une à action rapide, l'autre à action plus lente. La phénylbutazone ne semble avoir aucun effet sur la néphrotoxicité de *C. speciosissimus*. Quant au cyclophosphamide, immunodépresseur, administré en même temps que le champignon, il prévient l'inflammation rénale et les seules

lésions observées se situent au niveau des canaux collecteurs à l'extérieur de la zone médullaire. Il en a déduit alors que ces derniers doivent être les premiers sites d'action de la toxine (NIEMINEN & al., 1976b).

HOLMDAHL & al. (1980) ont également montré que *C. speciosissimus*, *C. gentilis* et *C. orellanus* sont néphrotoxiques chez la souris, ainsi que *C. limonium*, espèce jamais incriminée jusqu'alors. *C. speciosissimus* et *C. orellanus* paraissent, en outre, plus toxiques que les deux autres. La  $DI_{50}$  approximative pour la souris est de 2g de champignon sec par kilogramme (soit approximativement 20g de champignon frais par kilogramme d'animal de laboratoire); naturellement, ces valeurs doivent être considérées avec circonspection car il doit être tenu compte de la variabilité de la concentration en toxine tout comme de la sensibilité individuelle chez le sujet; elles ne doivent pas être extrapolées directement à l'espèce humaine.

GERAULT (1981) a démontré la toxicité de *C. splendens* sur la rate et retrouvé les observations faites par NIEMINEN avec *C. speciosissimus*: c'est-à-dire une éventuelle résistance de certains animaux et une évolution de l'atteinte rénale identique. Une étude comparative entre *C. orellanus*, *C. splendens* et *C. vitellinus* (Moser), réalisée par GERAULT et interprétée par FINAZ DE VILLAIN dans sa thèse, a mis en évidence les mêmes phénomènes et confirme donc la néphrotoxicité de ces trois espèces de Cortinaires. Dans le même article, la toxicité potentielle de tous les Cortinaires est fortement suggérée (GERAULT, 1981).

L'action des toxines de *C. orellanus* a été étudiée au niveau cellulaire par GSTRAUNSTHALER & PRAST (1983). Les bipyridines-2,2' et -4,4' portent des architectures moléculaires comparables au Diquat et au Paraquat et par delà à l'orellanine. L'effet de ces substances a été étudié sur des cultures de cellules épithéliales de rein de porc ainsi que sur l'activité des enzymes de la membrane apicale du même organe. La morphologie des cellules testées se rapproche de celle des cellules des rats intoxiqués *in vivo* par *C. orellanus*. Les enzymes qui ont été dosées jouent un rôle essentiel dans l'utilisation et la réabsorption de certaines biomolécules telles que les peptides et les polysaccharides, car elles clivent les substances non directement assimilables. Les activités de la  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase, de la phosphatase alcaline et de la leucine-aminopeptidase sont diminuées par les deux bipyridines à des degrés divers dans ces deux cultures de cellules. Ces travaux ont été poursuivis par des tests avec la toxine fongique purifiée. L'orellanine de *C. orellanus* est douze fois plus inhibitrice de la croissance cellulaire que la bipyridine-2,2' et vingt fois plus que le dérivé -4,4'. Elle diminue davantage les activités enzymatiques de la phosphatase alcaline membranaire et de la lactate deshydrogénase cytoplasmique. L'absence d'atteinte de la membrane cellulaire et la rupture de la couche monocellulaire confirment un mode d'action intracellulaire de l'orellanine (HEUFLER & al., 1987). Quoique ne restituant pas dans leur intégralité les mécanismes régulateurs inhérents à un modèle expérimental *in vivo*, ce modèle utilisant les cultures de cellules rénales permet une bonne évaluation de la néphrotoxicité de l'orellanine.

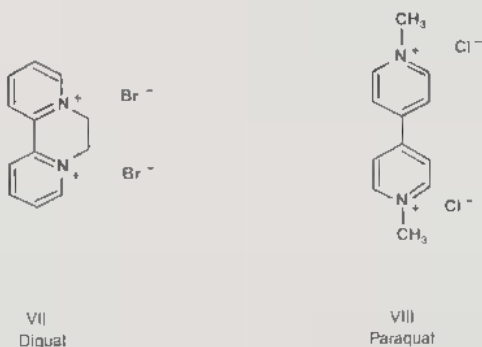
Des tests de cytotoxicité de l'orellanine ont été aussi réalisés sur des cultures d'organismes monocellulaires. Elle inhibe la croissance de l'amibe *Dictyostelium discoideum* et de la bactérie *Escherichia coli* (KLEIN & al., 1986). La toxine purifiée ne cause aucune inhibition significative de la phagocytose et de la pinocytose de l'amibe, alors que HOLMDAHL et ses collaborateurs avaient décrit une forte inhibition de la pinocytose chez l'amibe *Amoeba proteus* en utilisant de l'extrait brut de *C. speciosissimus* (AHLMÉN & al., 1983).



## MÉCANISME DE LA TOXICITÉ

De nombreuses expérimentations ont été réalisées en vue de discerner la responsabilité des substances identifiées et différentes hypothèses ont été proposées pour déterminer le mécanisme de la toxicité.

Une des premières hypothèses s'est appuyée sur les analogies de structure et donc d'action biologique entre, d'une part, l'orellanine et ses dérivés, et d'autre part, le Diquat et le Paraquat, produits herbicides largement utilisés.



Le Diquat (éthylidène-1,1' bipyridylium-2:2', Reglone, VII) et le Paraquat (diméthyl-1,1' bipyridylium-4:4', Gramoxone, Méthylviologen, VIII) sont des herbicides de structure bipyridinique dont la toxicité sur les mammifères et donc sur l'espèce humaine se manifeste spécifiquement par des lésions pulmonaires.

Quoique les mécanismes fins de l'action toxique restent encore à approfondir, il est communément admis qu'ils se situent au niveau du système redox caractéristique de la structure de cette molécule de Paraquat. *In vivo* et *in vitro*, la molécule de Paraquat réduite en l'espèce intermédiaire  $PQ^{+ \cdot}$  par action du NADPH cellulaire (Nicotine-amide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogénée, qui est un des cofacteurs des enzymes participant aux réactions d'oxydo-réduction) retrouve instantanément sa forme oxydée  $PQ^{++}$  en présence d'oxygène moléculaire; les anions superoxydes et hydroperoxydes ainsi générés contribuent alors à la formation d'espèces radicalaires très toxiques conduisant à des réactions de peroxydation des lipides membranaires. Une autre conséquence de ce transfert d'électrons est la transformation totale du NADPH en NADP, faisant tomber le taux de NADPH en deçà d'un seuil limite en dessous duquel les fonctions chimiques et biochimiques ne peuvent avoir lieu. L'une ou l'autre voie, ou bien la combinaison des deux, conduisent à la mort de la cellule (SMITH, 1985, 1987).

Par analogie avec le mécanisme cytologique du Diquat et du Paraquat, HØILAND (1983) a proposé un mécanisme impliquant des réactions en chaîne d'oxydo-réduction intracellulaires avec formation de radicaux libres: au cours de

ce cycle; il y aurait production de superoxyde cytotoxique et diminution de la concentration de NADPH. Il a également décrit l'action destructrice d'extraits de *C. speciosissimus* sur les pigments et les chloroplastes de la lentille d'eau *Lemna minor* couramment utilisée pour tester les herbicides, tandis que des extraits de *C. gentilis* (Fries), *C. limonius* (Fries ex Fries) Fries, *C. cinnamomeus* (Linné ex Fries) et *C. armillatus* (Fries) Fries restent sans effet. On peut supposer que, si l'orellanine est directement impliquée dans cette action, elle serait absente ou en faible quantité dans les espèces précitées. Par ailleurs, il faut noter que la ressemblance structurale et fonctionnelle entre les deux effecteurs que sont le Paraquat et l'orellanine est limitée; aucune lésion pulmonaire n'a été observée chez les personnes intoxiquées par les Cortinaires. En réalité, il a été montré que les comportements électrochimiques des deux molécules sont totalement différents: dans une expérimentation examinant l'action de l'orellanine sur *Lemna minor*, RICHARD & al. (1987) ont montré que l'orellanine ne pouvait ni être facilement réduite *in vivo* ni former une espèce radicalaire réactive; en effet, les électrons issus de l'eau ou du NADPH ne peuvent réduire l'orellanine dans les cellules animales et végétales suivant la modèle de HØILAND.

Ainsi, l'hypothèse rapprochant l'action du Paraquat et de l'orellanine ne peut être retenue.

L'orellanine purifiée à l'abri de la lumière et administrée *per os* à des doses inférieures ou égales à 50mg/kg est sans effet sur les souris, tandis que des doses équivalentes de ce composé purifié à la lumière du jour provoquent la mort de l'animal. Compte tenu de l'innocuité de l'orellanine native et du produit de photodécomposition final, l'orelline, ANDARY & al. (1986) ont expliqué la toxicité du produit initial par la formation, au cours de la phototransformation, d'espèces chimiques intermédiaires génératrices de structures à noyau isoxazolinium, pouvant se lier de façon covalente avec de nombreuses protéines de l'organisme. Il apparaît ainsi que les molécules de photodégradation immédiate de l'orellanine jouent un rôle primordial. Ceci peut être comparé au réarrangement photochimique observé assez fréquemment avec certaines molécules à fonction *N*-oxyde. Ces résultats expérimentaux rejoignent d'ailleurs ceux qui ont montré que la toxicité observée de l'orellanine ne correspond pas à la toxicité "théorique" calculée en appliquant les équations de quantification de la relation structure-activité (QSAR) et avec lesquelles on obtient une DL<sub>50</sub> très élevée par rapport à la DL<sub>50</sub> expérimentale (*vide supra*).

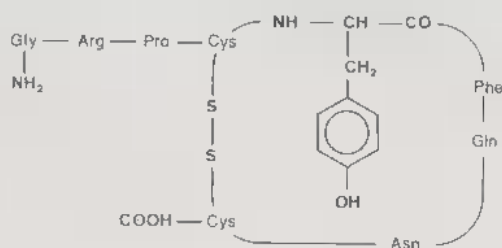
Si l'orellanine a bien la structure bipyridinique proposée par ANTKOWIAK & GESSNER (1979), alors son mécanisme d'action doit être différent de celui des molécules de la même série et l'implication de ses métabolites est plus que probable.

Les cortinarines A et B sont des cyclopeptides pontés par un groupement tryptathionine et, par certaines analogies entre son action pharmacologique et les symptômes de l'intoxication cortinarienne, le mécanisme toxique des cortinarines peut être comparé au mode d'action de la vasopressine (IX) (TEBBETT, 1984):

- les cortinarines et la vasopressine ont une structure cyclique. L'ouverture du pont disulfure rend la vasopressine inactive et celle du pont thioéther transforme les cortinarines A et B en cortinarine C qui n'est pas toxique,

- la présence du groupement phénolique est nécessaire pour leur activité; la phénylalanine, indispensable à l'action de la vasopressine, est aussi présente dans la structure des cortinarines,

- l'acide aminé basique (l'arginine chez la vasopressine et la lysine chez les cortinarines) potentialise leurs activités.



IX  
Vasopressine

En établissant de tels parallèles entre la vasopressine et les cortinarines, il est possible de faire l'hypothèse d'une action sur des récepteurs identiques au niveau du rein.

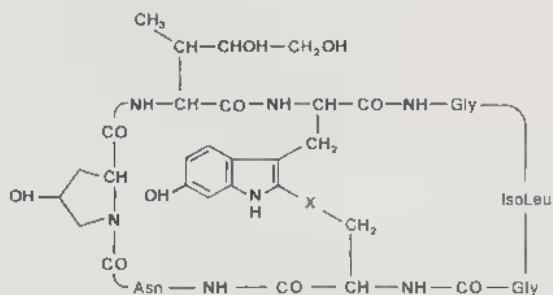
La vasopressine a une action sur le tubule distal et les canaux collecteurs, ce qui conduit à une rétention d'eau. Elle stimule le tractus gastro-intestinal produisant nausées, crampes et diarrhées. Elle est vasoconstrictrice et induit donc une hypertension avec pâleur.

D'après les observations d'intoxications cliniques ou expérimentales, on remarque que les cortinarines agissent sur le tubule distal et les canaux collecteurs, ce qui entraîne une oligurie ou une anurie. Elles produisent une gêne intestinale avec nausées, vomissements, diarrhées et douleurs intestinales. Elles provoquent de l'hypertension et une sensation de froid.

Cette hypothèse repose sur des similitudes structurales sensibles, une autre s'appuie sur la potentialité de bioactivation des cortinarines.

Les cortinarines A et B provoquent des lésions rénales similaires chez la souris, alors que la cortinarine C, qui n'est pas un sulfure, ne semble pas être toxique (TEBBETT, 1984). Il est possible que les cortinarines A et B soient métabolisées en un même composé plus toxique: un sulfoxyde de cortinarine B biologiquement activable (FLYNN & ASH, 1983; ASH & al., 1984; TEBBETT, 1984, 1986; MICHELOT & al., 1985; MICHELOT & LABIA, 1989). L'intermédiaire hautement réactif subséquent serait susceptible d'atteindre le récepteur cible suivant la représentation du schéma 2. L'intervention du système enzymatique hépatique sur la fonction sulfure est prévisible et serait intense de par la présence de monooxygénases à flavine (FAD monooxygénases) et du Cytochrome P 450 (MADÉCLAIRE, 1986; HOLLAND, 1988). Cette hypothèse est en accord avec les observations de NIEMINEN qui pense que la toxine est un métabolite. Elle pourrait expliquer deux éléments particuliers de l'intoxication. Le temps de latence d'une part: le métabolite lentement libéré par le système hépatique doit être en quantité suffisante pour agir; la différence de sensibilité individuelle et sexuelle d'autre part: la capacité de métabolisation n'est en effet pas la même suivant les individus et le sexe (NIEMINEN & PYY,

1976a, b). Nombre d'organismes vivants possèdent une gamme d'effecteurs biochimiques, du type du Cytochrome P 450, pour oxyder les produits chimiques étrangers et bien souvent faciliter leur élimination hors de l'organisme. Il arrive cependant que les produits de transformation, les métabolites, se révèlent être de puissants poisons. Le Cytochrome P 450, capable de O-déméthylation et de S-oxydation (TAKATA & al., 1983), présente des variations génétiques et sexuelles (KALOW, 1987) et pourrait être impliqué dans la transformation de la toxine.



- X    X = S            DL<sub>50</sub> = 0.3 mg/Kg
- XI   X = (R)S—O (α-Amanitin)  
DL<sub>50</sub> = 0.3 mg/Kg
- XII   X = (S)S—O DL<sub>50</sub> = 20 mg/Kg

La réactivité et la toxicité potentielle de la fonction sulfure au sein du groupement tryptathionine du système cyclopeptidique avait déjà été montrée par WIELAND (1984) dans le cas de l'α-amanitine. Il a démontré que le sulfure (X) issu de la réaction chimique du groupement sulfoxyde de cette molécule est aussi toxique que le produit naturel (XI). On doit supposer que ce sulfure est oxydé *in situ* dans le foie, spécifiquement et de façon irréversible, en sulfoxyde (XI) de configuration R très toxique (le dérivé S-sulfoxyde (XII) de synthèse est cent fois moins toxique) (WIELAND, 1984; MICHELOT & al., 1985). Ainsi, de la même façon, on peut supposer que les cortinarines A et B, initialement sous forme de sulfures, génèrent dans le foie *in situ* les cortinarines sous forme de sulfoxydes qui par la suite sont acheminées à leur cible, le rein, où elles ont déjà été détectées sous cette forme (TEBBETT & CADDY, 1984a).

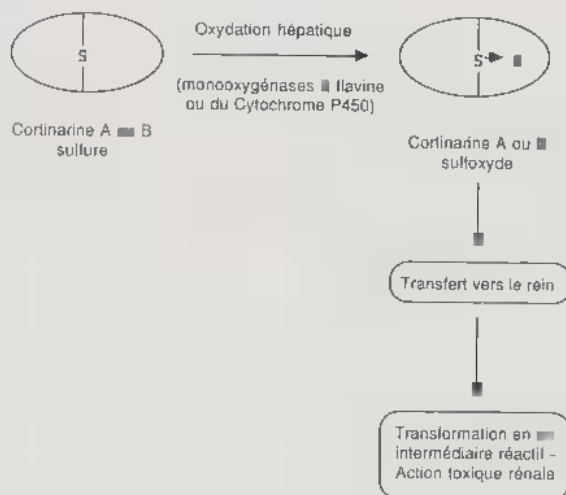


Schéma 2 - Métabolisme des cortinarines A et B.

Scheme 2 - Metabolism of cortinarins A and B.

### CONCLUSION

Si les responsabilités des principes actifs de l'intoxication "cortinarienne" mis principalement en évidence chez *C. orellanus*, *C. speciosissimus* et *C. splendens* ne sont pas encore clairement établies, leurs analogies d'action au niveau rénal laisse supposer qu'ils pourraient participer à part égale à l'intoxication mais avec des voies légèrement différentes.

De nombreuses autres espèces du genre *Cortinarius* en contiennent et sont potentiellement très dangereuses, même si des intoxications par ces dernières n'ont pas été explicitement signalées. L'avancement des connaissances complémentaires à un niveau interdisciplinaire, dans des domaines tels que la chimie, la biochimie et la médecine, devraient permettre dans un avenir très proche d'en préciser le mode d'action. Il est évident que les intoxications par les Cortinaires ne sont un problème de santé crucial, ni en France, ni dans quelque autre partie du monde, car un petit nombre de cas sérieux sont répertoriés chaque année. Toutefois, des intoxications collectives se produisent parfois, ainsi que l'actualité l'a récemment souligné. L'étude du mécanisme de cette intoxication est pleinement justifiée non seulement pour les problèmes de santé qu'elle pose, mais aussi et surtout par le modèle toxicologique unique qu'elle constitue à l'heure actuelle pour les néphrologues.

Concrètement et dans l'immédiat, le devoir du mycologue, du pharmacien et du médecin est de déconseiller globalement la consommation des Cortinaires, en insistant plus particulièrement sur ceux qui présentent des colorations jaune, orange ou rouge parmi lesquels se comptent les toxiques majeurs.

## BIBLIOGRAPHIE

- AHLMEN J., HOLMDAHL J., JOSEFSSON I.O. and NASSBERGER L., 1983 - Inhibition of pinocytosis by *Cortinarius speciosissimus* toxins. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 52: 238-240.
- ANDARY C., RAPIOR S., FRUCHIER A. et PRIVAT G., 1986 - Cortinaires de la section *Orellani*. photodécomposition et hypothèse de la phototoxicité de l'orellanine. *Cryptogamie, Mycol.* 7: 189-200.
- ANTKOWIAK W.Z. and GESSNER W.P., 1975 - Isolation and characteristics of toxic components of *Cortinarius orellanus* Fries. *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim.*, 23: 729-733.
- ANTKOWIAK W.Z. and GESSNER W.P., 1979 - The structures of orellanine and orelline. *Tetrahedron Lett.* 1931-1934.
- ANTKOWIAK W.Z. and GESSNER W.P., 1984 - Synthesis of 2-(2'-hydroxyphenyl)pyridine-*N*-oxide and its thermal decomposition as a model reaction of orellanine deoxidation. *Tetrahedron Lett.* 25: 4045-4048.
- ANTKOWIAK W.Z. and GESSNER W.P., 1985 - Photodecomposition of orellanine and orelline, the fungal toxins of *Cortinarius orellanus* Fries and *Cortinarius speciosissimus*. *Experientia* 41: 769-771.
- ASH R.J., FITE I.D., BEIGHT D.W. and FLYNN G.A., 1984 - Importance of the hydrophobic sulphoxide substituent on nontoxic analogs of sparsomycin. *Antimicrob. Agents Chemotherapy* 25: 443-445.
- AZEMA R.C., 1981 - Sur les empoisonnements causés par *Cortinarius speciosissimus*. *Bull. Soc. Mycol. France* 97: 73-76.
- BROUSSE A., HERVE J.P., LEGUY P., CLEDES J. et LEROY J.P., 1981 - L'intoxication par les champignons de type *Cortinarius orellanus*. *Nouv. Presse Méd.* 10: 1940.
- CADDY B., KIDD C.B.M., ROBERTSON J., TEBBETT I.R., TILSTONE W.J. and WATLING R., 1982 - *Cortinarius speciosissimus* toxins. A preliminary report. *Experientia* 38: 1439-1440.
- COLON S., DETEIX P., BERUARD M., GERAULT A., FINAZ A., ZECH P. et TRAEGER J., 1981 - Insuffisance rénale aiguë au cours d'une intoxication collective par *Cortinarius splendens*. Etude anatomo-clinique. *Nephrologie* 2: 199.
- DEHMLow E.V. and SCHULZ H.J., 1985 - Synthesis of orellanine, the lethal poison of a toadstool. *Tetrahedron Lett.* 26: 4903-4906.
- DEHMLow E.V. und SCHULZ H.J., 1987 - Synthesen von hydroxylierten bipyridinen, 1 Das pilztoxin orellanin. *Liebigs Ann. Chem.* 857-861.
- DELPECH N., 1987 - Laboratoire de biochimie. Centre hospitalier Général. Hôpital Maréchal Joffre, Perpignan. Communication personnelle.
- FÄRBER D. und FELDMEIER S., 1977 - Die orellanus-pilzvergiftungen im kindesalter. *Anästh. Praxis* 13: 87-92.
- FAVRE H., LESKI M., CHRISTELER P., VOLLENWEIDER E. et CHATELANAT F., 1976 - Le *Cortinarius orellanus* - un champignon toxique provoquant une insuffisance rénale aiguë retardée. *Schweiz. Med. Wschr.* 106: 1097-1102.
- FINAZ DE VILLAIN A., 1981 - Intoxication collective par *Cortinarius splendens* R. Hy., champignon toxique responsable d'une IRA retardée. A propos de 17 cas. Thèse Doct., Lyon A.
- FLYNN G.A. and ASH R.J., 1983 - Necessity of the sulphoxide moiety for the biochemical and biological properties of an analog of sparsomycin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 14: 1-7.
- GARNIER R., 1983 - Intoxications aiguës par les champignons supérieurs. *Tempo Med.* 120: 31-38.



- GERAULT A., 1981 - Intoxication collective de type orellanien provoquée par *Cortinarius splendens* R. HY. *Bull. Soc. Mycol. France* 97: 67-72.
- GRZYMALA S., 1962 - L'isolement de l'orellanine, poison du *Cortinarius orellanus* Fries et l'étude de ses effets anatomo-pathologiques. *Bull. Soc. Mycol. France* 78: 394-404.
- GRZYMALA S., 1964a - La recherche sur la fréquence des intoxications par les champignons. 1er Cong. Eur. Centres Lutte contre les Poisons, Tours (Collect. Méd. Lég. Toxicol. Méd.): 59-69.
- GRZYMALA S., 1964b - L'expérimentation par la toxine. 1er Congr. Eur. Centres Lutte contre les Poisons, Tours (Collect. Méd. Lég. Toxicol. Méd.): 49-58.
- GRZYMALA S., 1965 - Etude clinique des intoxications par les champignons du genre *Cortinarius orellanus* Fr. *Bull. Méd. Lég. Toxicol. Méd.* 8: 60-70.
- GSTRAUNTHALER G. and PRAST H., 1983 - Studies on the nephrotoxicity of *Cortinarius orellanus* (Fr.) Fr.: the effect of dipyrindyles on renal epithelium cultures. *Sydowia* 36: 53-58.
- HEUFLE C., FELMAYER G. and PRAST H., 1987 - Investigations on the mode of action of the fungus toxin orellanine and renal cell cultures. *Agents & Actions* 21: 203-208.
- HOLLAND H.L., 1988 - Chiral sulfoxidation by biotransformation of organic sulfides. *Chem. Rev.* 88: 473-485.
- HØILAND K., 1983 - Extracts of *Cortinarius speciosissimus* affecting the photosynthetic apparatus of *Lemna minor*. *Trans. Brit. Mycol. Soc.* 81: 633-635.
- HOLMDAHL J., AHLMEN J., SVALANDER C., ERIKSSON J. and BUCHT H., 1980 - Renal damage after intoxication with *Cortinarius* mushrooms. In: KOVATIS A., *Toxicological aspects*. Grèce, Technika Studio: 155-163.
- HOLMDAHL J., MULEC H. and AHLMEN J., 1984 - Acute renal failure after intoxication with *Cortinarius* mushrooms. *Human Toxicol.* 3: 309-313.
- HOLMDAHL J., AHLMEN J., BERGEK S., LUNDBERG S. and PERSSOW S.A., 1987 - Isolation and nephrotoxic studies of orellanine from the mushroom *Cortinarius speciosissimus*. *Toxicon* 25: 195-199.
- HULMI S., SIPPONEN P., FORSSTRÖM J. and VILSKA J., 1974 - Mushrooms poisoning caused by *Cortinarius speciosissimus*. *Duodecim (Helsinki)* 90: 1044-1050.
- KALOW W., 1987 - Genetic variation in the human hepatic cytochrome P-450 system. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 31: 633-641.
- KELLER-DILITZ H., MOSER M. and AMMIRATI J.F., 1985 - Orellanine and other fluorescent compounds in the genus *Cortinarius*, section *Orellani*. *Mycologia* 77: 667-673.
- KLEIN G., RICHARD J.M. and SATRE M., 1986 - Effect of a mushroom toxin, orellanine on the cellular slime mold *Dictyostelium discoideum* and the bacterium *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* 33: 19-22.
- KÜRNSTEINER H. and MOSER M., 1981 - Isolation of a lethal toxin from *Cortinarius orellanus* Fries. *Mycopathologia* 74: 65-72.
- LARCAN A., LAMARCHE M. et LAMBERT H., 1979 - Le traitement des intoxications par les champignons. *Méd. & Hyg.* 37: 2569-2576.
- MADESCLAIRE M., 1986 - Synthesis of sulfoxides by oxydation of thioethers. *Tetrahedron* 42: 5459-5495.
- MARICHAL J.F., TRIBY F., WIEDERKEHR J.L. et CARBIENER R., 1977 - Insuffisance rénale chronique après intoxication par des champignons du type *Cortinarius orellanus* Fries. *Nouv. Presse Méd.* 6: 2973-2975.

- MICHELOT D., MATTIONI D. et LABIA R., 1985 - L' $\alpha$ -amanitine, une hépatotoxine aux propriétés singulières. Contribution à la compréhension du mode d'action. *Rev. Méd. & Internat.* 10: 9-12.
- MICHELOT D. and LABIA R., 1989 - Alpha-Amanitin: a suicide substrate-like toxin involving the sulphoxide moiety of the bridge cyclopeptide. *Drug. Metab. Drug Interact.*, sous presse.
- MICHELOT D., VAN DER STEEN J. et ALABRUNE B., 1989 - L'intoxication gyromitrienne et les dérivés hydraziniques toxiques. *Actual. Pharm.* Sous presse.
- MOSER M., 1983 - *Agarics and boleti*. 4ème Ed. Londres, Roger Phillips.
- MÖTTÖNEN M., NIEMINEN L. and HEIKKILÄ H., 1975 - Damage caused by two Finnish mushrooms, *Cortinarius speciosissimus* and *Cortinarius gentilis* on the rat kidney. *Z. Naturf.* 30: 668-671.
- NIEMINEN L., MÖTTÖNEN M., TIRRI R. and IKONEN S., 1975 - Nephrotoxicity of *Cortinarius speciosissimus*: a histological and enzyme histochemical study. *Exp. Pathol.* 9: 239-246.
- NIEMINEN L., 1976 - Effects of drugs on mushroom poisoning induced in the rat by *Cortinarius speciosissimus*. *Arch. Toxicol.* 35: 235-238.
- NIEMINEN L. and PYY K., 1976a - Individual variation in mushroom poisoning induced in the male rat by *C. speciosissimus*. *Med. Biol.* 54: 150-152.
- NIEMINEN L. and PYY K., 1976b - Sex differences in renal damage induced in the rat by the Finnish mushroom, *Cortinarius speciosissimus*. *Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect. A.*, 84: 222-224.
- NIEMINEN L., PYY K. and HIRSIMÄKI Y., 1976a - The effect of furosemide on the renal damage induced by toxic mushroom *Cortinarius speciosissimus* in the rat. *Brit. J. Exp. Pathol.* 57: 400.
- NIEMINEN L., PYY K., TIRRI R. and LAURILA H., 1976b - The effect of cyclophosphamide on the experimental inflammation induced by the toxic mushroom *Cortinarius speciosissimus* in the rat kidney. *Exp. Pathol.* 12: 169-173.
- NOLTE S., HUFSCHEMIDT C., STEINHAUER H., ROHRBACH R. und KÜNZER W., 1987 - Terminale niereninsuffizienz durch interstitielle nephritis nach pilzvergiftung durch *Cortinarius speciosissimus*. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 135: 280-281.
- RICHARD J.M., TAILLANDIER G. and BENOIT GUYOD J.L., 1985 - A quantitative structure-activity relationship study on substituted pyridines as a contribution to the knowledge of the toxic effects of orellanine; a toxin from the mushroom *Cortinarius orellanus*. *Toxicon* 23: 815-824.
- RICHARD J.M., RAVANEL P. and CANTIN D., 1987 - Phytotoxicity of orellanine, a mushroom toxin. *Toxicon* 25: 350-354.
- SCHLISSBACH B., HASLER S., FRIEDLI H.P. und MÜLLER U., 1983 - Akute niereninsuffizienz nach pilzvergiftung mit *Cortinarius splendens* (Fries) oder "schöngelbem klumpfuß" (sog. orellanus-syndrom). *Schweiss. Med. Wschr.* 113: 151-153.
- SHORT A., WAYLING R., MACDONALD M.K. and ROBSON J.S., 1980 - Poisoning by *Cortinarius speciosissimus*. *Lancet* 2: 942-944.
- SMITH L.L., 1985 - Paraquat toxicity. *Philos. Trans., Ser. B.* 311: 647-657.
- SMITH L.L., 1987 - Mechanism of paraquat toxicity in lungs and its relevance to treatment. *Human Toxicol.* 6: 31-36.
- TAKATA T., YAMAZAKI M., FUJIMORI K., KIM H.Y., IYANAGI T. and OAE S., 1983 - Enzymatic oxygenation of sulfides with cyt P 450 from rabbit liver. Stereochemistry of sulfoxide formation. *Bull. Chem. Soc. Jap.* 56: 2300-2310.
- TEBBETT I.R. and CADDY B., 1983 - Analysis of *Cortinarius* mushrooms by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 268: 535-538.

- TEBBETT I.R., KIDD C.B.M., CADDY B., ROBERTSON J. and TILSTONE W.J., 1983 - Toxicity of *Cortinarius* species. *Trans. Brit. Mycol. Soc.* 81: 636-638.
- TEBBETT I.R., 1984 - Mushroom toxins of the genus *Cortinarius*. Thèse Doct., Glasgow.
- TEBBETT I.R. and CADDY B., 1984a - Mushroom toxins of the genus *Cortinarius*. *Experientia* 40: 441-446.
- TEBBETT I.R. and CADDY B., 1984b - Analysis of *Cortinarius* toxins by reversed phase high performance chromatography. *J. Chromatogr.* 283: 417-420.
- TEBBETT I.R., 1986 - Cyclic decapeptides in kidney. In: RIED E., SCALES B. & WILSON I.D., *Bioactive analytes, including CNS drugs, peptides, and enantiomers*. New York, Plenum Publ.: 13-16.
- TESTA E., 1970 - Indagini sulla tossicità dei funghi del genere *Cortinarius*. *Rassegna Micol. Ticinese* 2: 89-99.
- THOMAS R., 1987 - Centre de Réanimation Médicale de Pontchaillou. Centre Hospitalier Régional Universitaire, Rennes. Communication personnelle.
- TIECCO M., TESTAFERRI L., TINGOLI M., CHIANELLI D. and MONTANUCCI M., 1984 - A convenient synthesis of bipyridines by nickel-phosphine complex-mediated homocoupling halopyridines. *Synthesis* 736-738.
- TIECCO M., 1986 - New reactions of pyridines and total synthesis of the fungal toxin orellanine. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 95: 1009-1020.
- TIECCO M., TINGOLI M., TESTAFERRI L., CHIANELLI D. and WENKERT E., 1986 - Total synthesis of orellanine the lethal toxin of *Cortinarius orellanus* Fries. *Tetrahedron* 42: 1475-1485.
- TIECCO M., TINGOLI M., TESTAFERRI L., CHIANELLI D. and WENKERT E., 1987 - Total synthesis of orelline, a minor toxic component of the fungus *Cortinarius orellanus* Fries. *Experientia* 43: 462-463.
- VIALLIER J., ODDOUX L., RALIARD P. et LAHNECHÉ J., 1967 - Lésions rénales et hépatiques provoquées chez l'animal par l'ingestion de *Cortinarius orellanus* Fr. et de quelques espèces voisines. Les hépato-néphrites toxiques. 8ème Réunion Natl. Centre Lutte contre les Poisons, Grenoble (Collect. Méd. Lég. Toxicol. Méd.): 79-84.
- WATLING R., 1982 - *Cortinarius speciosissimus* the cause of renal failure in two young men. *Mycopathologia* 79: 71-78.
- WIELAND T., 1984 - Tryptophan, the heart of the toxic peptides from *Amanita* mushrooms. In: SCHLOSSBERGER H.G. & al., *Progress in tryptophan and serotonin research*. Berlin, Walter de Gruyter & Co: 13-20.
- WIELAND T., 1986 - *Peptides of poisonous Amanita mushrooms*. New York, Springer Verlag.